

REGULACE

Souvislou kapitolu o řízení všech fyziologických funkcí by bylo v učebnicích fyziologie marné hledat. Neznamená to ovšem, že je to kapitola málo významná. Právě naopak. Prolíná celým oborem a vlastně celou medicínou jako jedno z ústředních témat. V krátkém přehledu lze obecné principy fyziologických regulací jen naznačit.

Mají mnoho společného s regulacemi v technických oborech. Jejich základem je **negativní zpětná vazba**: změna na výstupu regulované veličiny ovlivní její vstup v opačném smyslu. Výsledkem je, že odchylka detekovaná jako přebytek se utlumí a nedostatek se naopak doplní. Regulace jsou tedy kontrolovanou reakcí na zátěž a udržují rovnovážný stav.

Fyziologické regulace se odehrávají na všech úrovních a mají pestrý obraz. Řídí oběhové funkce, zažívací trakt, udržování stálé tělesné teploty, atd. Jsou to **regulace systémové**. V první řadě jsou uskutečňovány vegetativním (autonomním) nervovým systémem. Zajišťují adekvátní přizpůsobení celého komplexu dějů nejrůznějším typům zátěže i vnějším podmínkám. Zvýšené nároky funkcí při zátěži zohledňuje **aktivační systém adrenergní, sympatický. Systém cholinergní, parasympatický**, má funkci opačnou, tlumivou, to je zklidnění a návrat k výchozí rovnováze. Výsledkem je, že organismus neplýtvá energií. Souhrnně lze říct, že tyto regulace jsou reflexní odpovědí na informace z periferie, které vycházejí z nesčetných receptorů, čidel. Za ilustrativní příklad může být uveden dobře známý baroreflex.

Podobnou systémovou regulací jako je nervová představuje humorální soustava. V průběhu evoluce se vyvinula na třech úrovních – jako autokrinní, parakrinní a endokrinní (dříve nazývaná hormonální). Místo elektrických signálů - akčních potenciálů - se informace přenášejí látkově, humorálními signálními molekulami. Poměrně nekomplikovaným příkladem takového řízení je regulace hladiny krevního cukru, glykemie. Je pochopitelné, že to jsou regulace o několik řádů pomalejší než nervové. Obě řídicí soustavy však ve shodě kooperují, doplňují se a korigují v zájmu udržení rovnováhy vnitřního prostředí - homeostázy.

Uvedené dva systémy jsou dobře známé a detailně prostudované. Současná věda obrací pozornost ke kontrolním mechanismům jemnějším, odehrávajícím se na nižších

úrovních tkáňové, buněčné, a dokonce subcelulární. Jsou to vysloveně **regulace lokální**. Mají povahu fyzikální nebo chemickou a jsou do značné míry autonomní, na nervové a humorální regulaci nezávislé. Důkazem této autonomie je, že jsou prokazatelné i na izolovaných (tj. denervovaných) preparátech tkání a v umělém roztoku. Obecně je tedy lze nazývat **autoregulacemi**. Nejdéle známá je autoregulace myogenní (Baylissův fenomén): vzestup tlaku v cévě automaticky zvýší tensi její stěny a průtok krve se lokálně upraví. Jiná, funkčně neobyčejně významná autoregulace je vasokonstrikce v oblasti neventilovaných plicních alveolů. Do této kategorie se rovněž řadí dva mechanismy korekce srdeční stažlivosti. Heterometrická autoregulace (Starlingův princip, Starlingův jev) spočívá v proměnném zasunutí myofilament a homeometrická autoregulace (Bowditchův fenomén) je výsledkem složitého, ale pružného zacházení buněčných substruktur s aktivátorem stahu, cytoplasmatickým vápníkem („calcium handling“).

K autoregulacím na molekulární úrovni patří nedávno objevené řízení citlivosti některých membránových receptorů. Za přebytku ligandu se receptor vnoří endocytózou do buňky a za nedostatku se exocytózou vrátí na povrch, případně nedostatek ligandu spustí syntézu receptoru *de novo* a tímto způsobem se počet receptorů na jednotku plochy membrány zvýší. Tyto mechanismy se označují „up- a down-regulace“. Známé jsou již také regulace na úrovni mitochondrií, endoplasmatického retikula a dokonce na úrovni genů („enhancery a silencery“).

Je zřejmé, že fyziologické regulace, jak systémové tak autoregulace, mají při vší mnohotvárnosti společný cíl či smysl: vyhovět nárokům organismu při zátěži a přitom udržet rovnováhu vnitřního prostředí, a to s maximální úspěšností. To není soubor náhod, ale výsledek evolučního zdokonalování od jednobuněčných forem života k člověku.

AUTOREGULACE STAŽLIVOSTI SRDCE

Když se objem srdeční dutiny zvětší zvýšenou náplní, stah stěny by z čistě fyzikálních důvodů (Laplaceův zákon) musel být slabší. Jenže stah právě naopak zesílí. Stane se tak díky **heterometrické autoregulaci** dlouho známé jako **Starlingův princip**.

První výklad mechanismu heterometrické autoregulace se opíral o prokázané zvětšení aktivní zóny překrytí aktinových a myosinových filament při protažení srdečních sarkomer. U lidského myokardu je maximální síla stahu vyvinuta při iniciální délce sarkomery 2,2 mikrometru. Je to délka, která je jen zřídka za fyziologické situace u lidského srdce překročena. Pokud je iniciální délka sarkomery větší, dochází k menšímu překryvu tenkých a silných myofilament a stah je slabší.

Později se však ukázalo, že se tu uplatňuje i variabilní citlivost troponinu C k vápníku. Při kratší iniciální délce sarkomery se síla stahu snižuje také proto, že se snižuje sensitivita troponinu C ke kalciumu.

A nejnověji se ukázal ještě jeden možný mechanismus: protažením sarkomery se natáhnou vlákna titinu a touto změnou se aktinová a myosinová vlákna k sobě přiblíží. To ukazuje na skutečnost, že zdánlivě definitivní vysvětlení jevu se časem stává jen jedním z mnoha.

Zpočátku se mělo za to, že heterometrická autoregulace je kompenzačním mechanismem při dilataci selhávajícího srdce. Je to ovšem jen jeho výpomoc z nouze a řadí se po bok několika dalších mechanismů, kterými se organismus při nedostatečném čerpání krve srdcem snaží vyrovnat klesající perfúzi periferních tkání.

Primárně slouží heterometrická autoregulace k okamžitému vyrovnávání přirozených výchylek v náplni levé a pravé komory. Je spočítáno, že bez tohoto mechanismu by trvalý rozdíl v náplni pravé a levé komory o 1% (způsobený rozdílným žilním návratem v důsledku fyziologického „zkratu“ přes aa. bronchiales a vv.cordis minimae) vedl k úplnému zhroucení oběhu během jedné minuty. Významnou úlohu hraje heterometrická autoregulace síly stahu také při vyrovnávání důsledků rozdílného žilního návratu do levé a pravé komory v důsledku změn při dýchání (lehce zvýšený žilní návrat a samozřejmě v důsledku toho také plnění komor při vdechu, opak při výdechu). Pochopitelně se Starlingův princip uplatní též při zvýšené náplni komor při tělesné zátěži v souhře s pozitivně inotropním vlivem sympatiku a při změnách polohy těla. Shrňme-li fyziologický význam heterometrické autoregulace, dostaneme následující přehled:

- 1) Udržování rovnováhy srdečního výdeje ve velkém a malém oběhu

- 2) Vyrovnávání kontrakce jednotlivých oblastí stěny srdeční
- 3) Vyrovnávání síly na sebe navazujících svalových vláken
- 4) Vyrovnávání stahu za sebou zapojených sarkomer
- 5) Kompenzace nepříznivého vlivu Laplaceova zákona
- 6) Řízení srdečního výdeje při změnách žilního návratu (dýchání, změny polohy těla, Valsalvův manévr, Müllerův manévr, apod.)

Druhý regulační mechanismus, dříve známý pod deskriptivním eponymem Bowditchovy schody (či **Bowditchův fenomén**), nyní spíše jako **homeometrická autoregulace**, souvisí se srdeční frekvencí (proto se též jmenuje **frekvenční efekt** nebo **frekvenční jev**). Zvýšení srdeční frekvence při zátěži (ať tělesné či emocionální) znamená zkrácení doby plnění, a tím zmenšení enddiastolického objemu komor. Kdyby se s trváním a silou kontrakce nic nedělo, při srdeční frekvenci kolem 100 za minutu by se oběh úplně zastavil. Mechanismus této nutné kompenzace chronotropního vlivu sympatiku je velmi komplikovaný. Souvisí se složitou souhrou elektrického signálu (akčního potenciálu), jím řízené celulární bilance vápníku a navíc citlivosti troponinu C ke kalciumu. Tato autoregulace tedy slouží k udržení síly stahu i při vzrůstající srdeční frekvenci, kdy by docházelo výše zmíněným mechanismem k zeslabení stahu.

Při zvýšení srdeční frekvence dochází díky homeometrické autoregulaci k zvýšení síly stahu. Jedním vysvětlením tohoto jevu je neschopnost Na^+/K^+ -ATPázy udržet gradient sodíku při vyšších srdečních frekvencích. V takové situaci – například při stimulaci sympatikem - má L- Ca^{2+} vápníkového kanálu zvýšenou aktivitu. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník (3 Na vstupují po gradientu do buňky a jeden Ca opouští buňku) se snaží odčerpat přebytek vápníku z buňky. Při zvyšování srdeční frekvence dochází ke zkrácení diastoly a Na^+/K^+ -ATPáza nezvládá odstraňovat sodík, vstupující do kardiomyocytu prostřednictvím $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku. Gradient pro sodík se snižuje a vápník ve zvýšené koncentraci zůstává v kardiomyocytu. Důsledkem je pozitivně inotropní efekt.

Stejný děj lze také nahlížet tak, že díky značnému zkrácení diastoly nemá $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník dostatek času odstranit vápník z kardiomyocytu, což vede k pozitivně inotropnímu efektu (zvyšuje se poměr mezi intracelulárním a extracelulárním vápníkem).

Obě autoregulace síly srdečního stahu mají tedy jeden společný jmenovatel - **vápník**.

V poslední době se věnuje v kardiologii zvýšená pozornost problematice srdeční frekvence z nejrůznějších úhlů pohledu. Dá se očekávat též oživení pohledu fyziologických autoregulací.